

BEST AVAILABLE COPY

Patent number: KR2000007667
Publication date: 2000-02-07
Inventor: KO HUN YEONG (KR); JANG MOON HO (KR); KIM YU SEUNG (KR); CHOI KYEONG IL (KR); JO YONG SEO (KR); BAE AE NAM (KR); CHA JU HWAN (KR); SIM SANG CHEOL (KR)
Applicant: KOREA INST SCIENCE TECHNOLOGY (KR)
Classification:
- international: **C07D501/20; C07D501/24; C07D501/00; (IPC1-7): C07D501/24; C07D501/20**
- european:
Application number: KR19980027115 19980706
Priority number(s): KR19980027115 19980706

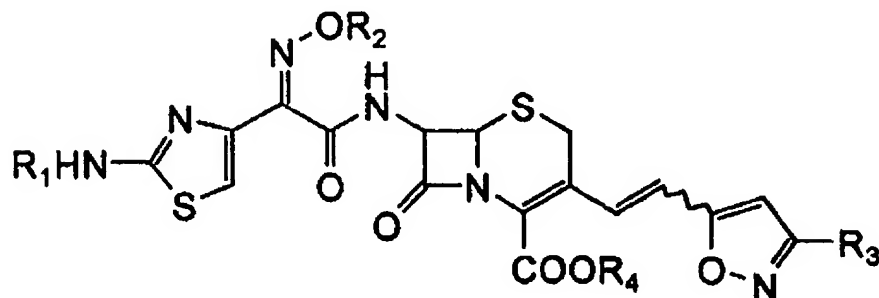
[Report a data error here](#)

Abstract not available for KR2000007667

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

Abstracts

Provided are a novel cephem ester compound available for oral administration and its preparation method. It shows antibacterial activity to broad range of microbial strains including gram positive bacteria and gram negative bacterial. It is especially useful for the treatment of diseases caused by various antibiotics resistant strains including methicillin resistant staphylococcus aureus(MRSA).



Formula (I)

In the Formula (I), R₁ is hydrogen or trityl, R₂ is hydrogen, trityl, methyl or cyclopentyl, R₃ is hydrogen, chloro, bromo or methoxy, R₄ is acetoxyethyl, pivaloyloxymethyl or isopropoxycarbonyloxyethyl.

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. 6
C07D 501/24
C07D 501/20

(11) 공개번호 특2000-0007667
(43) 공개일자 2000년02월07일

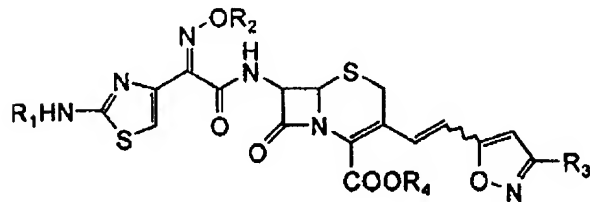
(21) 출원번호 10-1998-0027115
(22) 출원일자 1998년07월06일

(71) 출원인 한국과학기술연구원 박호균
서울특별시 성북구 하월곡동 39-1
(72) 발명자 고훈영
경기도 안양시 동안구 관양동 한가람 두산아파트 102-1202
장문호
서울특별시 강남구 삼성동 102-4 금향빌라 502
김유승
서울특별시 강남구 압구정동 현대아파트 74-505
최경일
서울특별시 노원구 중계동 366 라이프아파트 109-503
조용서
서울특별시 동작구 상도2동 184-35 32/3
배애남
서울특별시 송파구 신천동 17-6 미성아파트 2-710
차주환
서울특별시 노원구 하계동 251 하계1차 청구아파트 104-502
심상철
대전광역시 유성구 궁동 대동빌리지 이-1
(74) 대리인 박장원
심사청구: 있음

(54) 세펴 에스테르 화합물 및 이의 제조방법

요약

본 발명은 경구 투여가 가능한 새로운 세펴 에스테르 화합물 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 그램 양성균과 그램 음성균에 대해 광범위의 항균력을 나타내며, 특히 MRSA를 포함한 여러 내성균에 강한 항균력을 나타내는 억제력으로 유용한 화합물이다.



(I)일반식 (I)에 있어서, R₁은 수소 또는 트리틸기를 표시하며, R₂는 수소, 트리틸기, 메틸기 또는 시클로펜틸기를 표시하며, R₃는 수소, 클로로, 브로모 또는 메톡시기를 표시하며, R₄는 아세톡시에틸, 피발로일옥시에틸 또는 이소프로폭시카르보닐옥시에틸기를 표시한다.

명세서

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야 종래기술

본 발명은 경구 투여용으로 사용이 가능한 새로운 세펨 에스테르 화합물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

환자 자신의 특별한 훈련이나 다른 사람에게 도움을 받지 않고 스스로 투여 할 수 있는 경구용 항생제 개발을 위해, 주사제용으로 우수한 항균작용을 나타내는 세팔로스포린의 4번 위치의 카르복실산을 에스테르화하고 의약의 전구물질 (pro-drug)을 제조하여 약물의 경구 흡수도를 높이려는 연구가 끊임없이 진행되어 왔다. 이러한 연구에 힘입어 성공한 대표적인 항생제로서는 예컨대, 세퓨록심 악세틸(cefuroxime axetil, 1987, Glaxo, EP 제 107276 호) 및 세포독심 프록세틸(cefopodoxime proxetil, 1989년, Sankyo, JP 제 8396091 호) 등을 들 수 있다. 이들은 우수한 항균력을 유지하면서도 소화관으로의 흡수율을 높일 수 있는 몇 안되는 우수한 항생제들이다. 이들 화합물은 제 1세대 경구용 세팔로스포린 화합물에 비해 그램 양성균과 그램 음성균에 광범위한 항균력을 나타내며 다양한 베타 락타마제에 대해서도 높은 안정성을 나타내는 것이 특징이라 할 수 있다. 그러나 이들은 일부 그램 양성균, 예컨대 스트렙토코커스 페칼리스(streptococcus faecalis)와 그램 음성균, 예컨대 슈도모나스 아에루지노사(pseudomonas aeruginosa)에는 활성을 나타내지 못하는 단점을 가지고 있다.

발명이 이루고자하는 기술적 과제

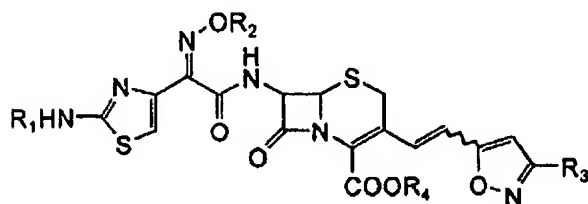
본 발명은 경구용으로 활용범위가 광범위한 새로운 세펨 에스테르 화합물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 경구 투여용으로 사용이 가능한 새로운 세펨 에스테르 화합물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명의 경구용 세펨 에스테르 화합물은 그램 양성균과 그램 음성균에 대해 광범위의 항균력을 나타내는 바, 특히 스탕필로코커스 아우레우스(staphylococcus aureus)를 포함한 그램 양성균에 우수한 활성을 나타내는 것을 특징으로 하며, 최근 강하게 대두되고 있는 MRSA (methicillin - resistant staphylococcus aureus) 균주에 우수한 활성을 보이는 바, 그 효용 가치가 매우 높은 유용한 화합물이다.

본 발명은, 상기와 같이 그램 양성균과 그램 음성균에 대해 광범위의 항균력을 나타내며, 특히 MRSA를 포함한 여러 내성균에도 강한 항균력을 나타내는 약제학적으로 유용한 신규의 세팔로스포린 화합물의 제약적으로 허용되는 에스테르 및 그의 제조방법에 관한 것으로서 이를 구체적으로 표시하면 다음 일반식 (I)로 표시되는 세펨 에스테르 화합물이다.



(I)일반식 (I)에 있어서, R₁은 수소 또는 세팔로스포린 화합물에서 일반적으로 사용되는 보호기를 말하는데, 예를 들면, 트리틸, 3급-부톡시카르보닐 (t-Boc), 벤질, 클로로아세틸, 트리클로로아세틸, 벤질옥시카르보닐, 파라-메톡시벤질옥시카르보닐, 포르밀 또는 트리플루오로아세틸 등이 포함된다. R

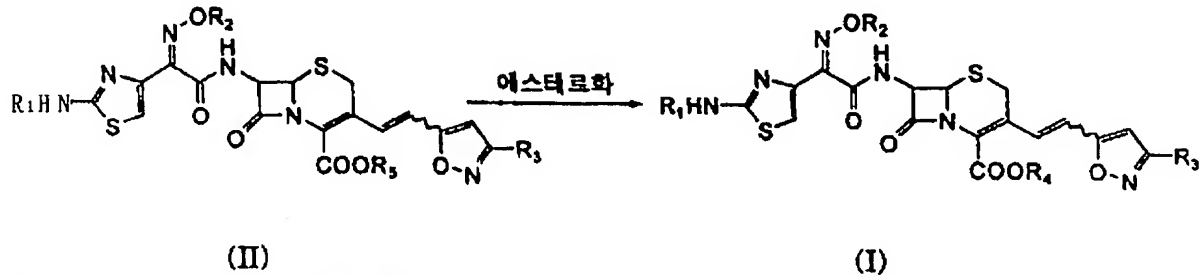
₂는 수소, 메틸, 에틸 등의 C₁ ~ 5의 저급 알킬기 및 시클로펜틸 등과 같은 C₃ ~ 6의 저급 시클로알킬 치환체를 말한다. R

₃는 일반적으로 세팔로스포린 화합물에 유용한 치환체를 말한다. 즉, 수소, 할로겐, 히드록시, 메르캅토, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 카르바모일옥시, 카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, C

₁ ~ 4 알킬, C₁ ~ 4 알킬옥시, 할로겐이 치환된 메틸, 아릴 혹은 질소원자가 포함되어 있는 헤테로고리 치환체를 말한다. 할로겐은 일반적으로 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 말한다. R

4는 세팔로스포린 화합물을 약학적으로 유용한 에스테르를 만드는 기이며, 형성된 세팔로스포린 에스테르는 경구 투여에 의해 항생제 효과를 나타내는 것으로서 구체적으로 설명하면, 잘 알려진 탄소수 3 ~ 12의 1 위치가 치환된 알킬 에스테르, 예를 들면, 알카노일옥시 에스테르 (좀 더 자세히는, 아세톡시메틸, 아세톡시에틸, 프로피오닐옥시에틸, 피발로일옥시메틸, 피발로일옥시에틸, 이소프로폭시카르보닐옥시에틸 에스테르), 탄소수 7 ~ 15의 치환된 아릴 에스테르 (예를 들면 페나실, 프탈리딜 에스테르), 탄소수 6 ~ 12의 치환된 아릴 에스테르 (예로서 페닐, 크실릴, 인다닐 에스테르), 그리고 2-알케닐 에스테르 (예로서, 알릴, 2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일메틸 에스테르) 등이다.

본 발명의 제조공정을 간단히 설명하면, 일반식(II)의 세팔로스포린 화합물을 출발물질로 하여 일반식(I)로 표시되는 세펨 에스테르 화합물을 제조할 수 있는 바, 이를 구체적으로 설명하면 다음과 같다.



일반식 (II)의 세팔로스포린 화합물을 출발물질로 하고 여기에 용매존재하에 에스테르화하여 일반식(I)의 세펨 에스테르 화합물을 제조하는 것이다.

이를 보다 상세히 설명하면, 일반식 (II)의 세팔로스포린 화합물과 할라이드 화합물을 아세톤, 아세토니트릴, 디옥산, N,N-디메틸 아세트아미드, N,N-디메틸 포름아미드, 디메틸 술폰사이드 등의 용매존재하에 -10℃ ~ 25℃의 반응온도, 바람직하게는 0℃ ~ 5℃에서 10분 ~ 12시간, 바람직하게는 10분 ~ 1시간 동안 반응시켜 일반식(I)의 세펨 에스테르 화합물을 제조할 수 있다.

일반식 (II)의 세팔로스포린 화합물에서, R₁, R₂, 및 R₃는 상기 일반식 (I)의 세펨 에스테르 화합물의 것과 동일하며, R₅는 수소, 나트륨 또는 칼륨을 나타내는데, 수소인 경우에는 카르복실기를 탄산 나트륨, 탄산 수소나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 수소칼륨, 트리에틸아민, 피리딘, 시클로헥실아민 등을 사용하여 음이온으로 전환하고, 에스테르를 형성하는 할라이드 화합물 (예를 들면 요오도메틸 피발레이트, 브로모메틸 아세테이트, 피발로일옥시에틸 요오드, 1-에톡시카르보닐옥시에틸 브로마이드, 4-브로모메틸-5-메틸-1,3-디옥솔렌-2-온, 1-시클로헥실아세톡시에틸 요오드, 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 요오드 등)과 반응시켜 제조할 수 있다. 그러나, R

5가 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속인 경우에는 상기에서 정의한 할라이드 화합물과 직접 반응시켜 제조할 수 있다.

일반식 (II)의 세팔로스포린 화합물은 본 발명자들이 1997년 8월 13일자로 특허출원한 출원번호 제 36921호에 상세히 기술된 바와 같이 제조하여 사용할 수 있다.

다음의 화합물들은 본 발명에서 얻어진 일반식 (I)로 표시되는 세펨 에스테르 화합물의 대표적인 화합물들이다.

화합물 (1). 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-[(3-이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펨-4-카르복실레이트.

화합물 (2). 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펨-4-카르복실레이트.

화합물 (3). 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펨-4-카르복실레이트.

화합물 (4). 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펨-4-카르복실레이트.

화합물 (5). 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-[(3-이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펨-4-카르복실레이트.

화합물 (6). 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펨-4-카르복실레이트.

화합물 (7). 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (8). 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (9). 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (10). 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (11). 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (12). 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (13). 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시아미노아세트아미도]-3-[(3-이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (14). 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시아미노아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (15). 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시아미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (16). 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시아미노아세트아미도]-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (17). 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-[(3-이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (18). 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (19). 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (20). 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (21). 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (22). 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (23). 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (24). 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (25). 1-이소프로폭시카르보닐옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-[(3-이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (26). 1-이소프로폭시카르보닐옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (27). 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (28). 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (29). 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-[(이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (30). 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (31). 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (32). 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (33). 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (34). 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (35). 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

화합물 (36). 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

다음의 실시 예는 본 발명을 더욱 상세히 예증하여 줄 것이나 본 발명의 범위가 이에 국한된다는 것은 아니다.

참고예 1 파라-메톡시벤질 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(트리틸아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-클로로메틸-3-세펜-4-카르복실레이트의 제조.

2-(트리틸아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트 산 8.68g (19.57mmol)과 파라-메톡시벤질 (6R, 7R) 7-아미노-3-클로로메틸-3-세펜-4-카르복실레이트 히드로클로리드 7.93g (19.57mmol)를 200ml의 메틸렌 클로리드 용액에 가하고 -5℃로 냉각시켰다. 이 용액에 6.3mL (78.28mmol)의 피리딘을 가하고 20분간 교반한 후 3.65mL (39.14 mmol)의 포스포러스 옥시클로리드를 가하고 30분간 교반시켰다. 이 용액을 물, 탄산 수소나트륨 용액과 포화 소금물로 씻어주고 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 이 용액을 여과, 감압 증류하여 농축하고 이소프로필 에테르로 고체화하여 목적 화합물 12.5g (80%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.46 (2H, ABq, C2-H), 3.81 (3H, s, PhOCH

₃), 4.07 (3H, s, -OCH

₃), 4.53 (2H, ABq, C3-CH

₂), 5.03 (1H, d, C6-H), 5.22 (2H, s, -OCH

₂-), 5.92(1H, q, C7-H), 6.74 (1H, s, 티아졸-H), 6.77 (1H, d, NH), 6.90 (2H, d, Ph), 7.20 ~ 7.39 (17H, m, Ph).

참고예 2 파라-메톡시벤질 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(트리틸아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-트리페닐포스피늄메틸-3-세펜-4-카르복실레이트 요오드의 제조.

파라-메톡시벤질 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(트리틸아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-클로로메틸-3-세펜-4-카르복실레이트 6g (7.55 mmol)를 100ml의 아세톤 용매에 녹이고 트리페닐포스핀 1.98g (7.55mmol)과 요오드화 나트륨 1.13g (7.55mmol)을 가하고 실온에서 2시간 교반시켰다. 이 용액을 감압증류하여 농축하고 진

공 건조하여 목적 화합물 8.5g (95%)을 얻었다.

참고예 3파라-메톡시벤질 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(트리틸아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)-비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트의 제조.

파라-메톡시벤질 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(트리틸아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-트리페닐포스피니움메틸-3-4-카르복실레이트 요오드 2.0g (1.74mmol)과 3-클로로-5-포립이소옥사졸 0.69g (5.23mmol)을 20ml의 메틸렌 클로리드 용액에 녹이고 20ml의 5% 탄산 수소나트륨 용액을 가하였다. 실온에서 1시간 교반하고 이 용액을 물, 포화 소금물로 씻어준 다음, 이 용액을 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 여과, 감압 증류하여 농축하였다. 이 농축물을 관 크로마토그래피 (전개용액, 헥산: 에틸 아세테이트 = 2 : 1)로 정제하여 목적 화합물 800mg (53%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 3.46 (2H, ABq, C2-H), 3.81 (3H, s, PhOCH

$_3$), 4.08 (3H, s, $-\text{OCH}$

$_3$), 5.10 ~ 5.16 (3H, m, C6-H, $-\text{OCH}$

$_2$ -), 5.95 (1H, q, C7-H), 6.13 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.38 (1H, d, 비닐-H), 6.75 (1H, d, 비닐-H), 6.88 (2H, d, Ph), 7.02 (1H, s, 티아졸-H), 7.20 ~ 7.42 (18H, m, Ph, NH).

참고예 4나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)-비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트의 제조.

파라-메톡시벤질 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-트리틸아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)-비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 1.0g (1.14mmol)을 2.5g의 아너솔에 녹이고 0°C로 냉각시켰다. 이 용액에 10ml의 트리플로로아세트 산을 가하고 2시간 교반한 다음, 이 용액을 감압 증류하여 농축하고 이 소프로필 에테르로 고체화시켰다. 이 고체를 7% 탄산 수소나트륨 용액에 녹이고 (pH=7) 역상 관 크로마토그래피 (전개용액: 15% 메탄올)로 정제하고 동결 건조하여 목적 화합물 0.24g (40%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , δ): 3.57 (2H, ABq, C2-H), 4.03 (3H, s, $-\text{OCH}$

$_3$), 5.40 (1H, d, C6-H), 5.90 (1H, d, C7-H), 6.51 (1H, d, 비닐-H), 6.52 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.77 (1H, d, 비닐-H), 7.07 (1H, s, 티아졸-H).

실시에 1피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트의 제조.

나트륨 (6R, 7R) 7 - [(Z) - 2 - (2-아미노티아졸-4-일) - 2 - 메톡시이미노아세트아미도] - 3 - [(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐] - 3 - 세펜-4-카르복실레이트 100mg (0.19mmol)을 1ml의 N,N-디메틸아세트아미드 용액에 녹이고 0°C로 냉각시켰다. 이 용액에 91mg (0.38mmol)의 요오도메틸 피발레이트를 0.5ml의 N,N-디메틸아세트아미드 용매에 묶혀 천천히 적가시켰다. 위와 같은 온도에서 20분간 교반한 후 10ml의 에틸 아세테이트 용매에 가하고 이 용액을 물, 포화 소금물로 씻어주었다. 이 용액을 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 여과 감압 증류하여 이소프로필 에테르로 고체화하여 목적 화합물 84mg (70%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.19 (9H, s, t-부틸), 3.50 (2H, ABq, C

$_2$ -H), 4.10 (3H, s, $-\text{OCH}$

$_3$), 5.21 (1H, d, C

$_6$ -H), 5.45 ~ 5.60 (2H, brs, $-\text{NH}$

$_2$), 5.87 (2H, q, $-\text{OCH}$

$_2$ -), 6.06 (1H, ABq, C

$_7$ -H), 6.21 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.43 (1H, d, 비닐-H), 6.71 (1H, d, 비닐-H), 6.97 (1H, s, 티아졸-H), 7.39 (1H, d, $-\text{NH}-$)

실시에 2(1) 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-(이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-(이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트 85mg (0.17mmole)과 요오도메틸 피발레이트 83mg (0.34mmol)을 상기 실시예 1과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 75mg (74%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.19 (9H, s, t-부틸), 3.52 (2H, ABq, C

$_2$ -H), 4.07 (3H, s, -OCH

$_3$), 5.21 (1H, d, C

$_6$ -H), 5.30 ~ 5.40 (2H, brs, -NH

$_2$), 5.85 (2H, q, -OCH

$_2$ -), 6.08 (1H, ABq, C

$_7$ -H), 6.21 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.51 (1H, d, 비닐-H), 6.71 (1H, d, 비닐-H), 6.89 (1H, s, 티아졸-H), 7.52 (1H, d, -NH-), 8.19 (1H, s, 이소옥사졸-H).

(2) 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노-아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노-아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 100mg (0.17mmole)과 요오도메틸 피발레이트 84mg (0.34mmol)을 상기 실시예 1과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 89mg (77%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.19 (9H, s, t-부틸), 3.51 (2H, ABq, C

$_2$ -H), 4.11 (3H, s, -OCH

$_3$), 5.22 (1H, d, C

$_6$ -H), 5.42 ~ 5.56 (2H, brs, -NH

$_2$), 5.85 (2H, q, -OCH

$_2$ -), 6.08 (1H, ABq, C

$_7$ -H), 6.22 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.45 (1H, d, 비닐-H), 6.72 (1H, d, 비닐-H), 6.98 (1H, s, 티아졸-H), 7.42 (1H, d, -NH-).

(3) 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노-아세트아미도]-3-(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노-아세트아미도]-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 73mg (0.14mmole)과 요오도메틸 피발레이트 67mg (0.28mmol)을 상기 실시예 1과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 54mg (63%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.18 (9H, s, t-부틸), 3.52 (2H, ABq, C

$_2$ -H), 4.01 (3H, s, -OCH

$_3$), 4.07 (3H, s, -OCH

$_3$), 5.23 (1H, d, C

₆-H), 5.31 ~ 5.43 (2H, brs, -NH

₂), 5.85 (2H, q, -OCH

₂), 6.04 (1H, ABq, C

₇-H), 6.25 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.48 (1H, d, 비닐-H), 6.67 (1H, d, 비닐-H), 6.88 (1H, s, 티아졸-H), 7.49 (1H, d, -NH-).

(4) 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-(이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7 - [(Z) - 2 - (2 - 아미노티아졸 - 4 - 일) - 2 - 메톡시이미노아세트아미도] - 3 - (이소옥사졸 - 5 - 일)비닐 - 3 - 세펜 - 4 - 카르복실레이트 100mg (0.20mmole)과 1-브로모에틸 아세테이트 67mg (0.40mmol)을 상기 실시예 1과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 90mg (80%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.44 ~ 1.55 (3H, m, -CH(CH

₃)), 2.15 (3H, d, -OCOCH

₃), 3.50 (2H, ABq, C

₂-H), 4.05 (3H, s, -OCH

₃), 5.20 (1H, d, C

₆-H), 5.35 ~ 5.43 (2H, brs, -NH

₂), 6.05 (1H, ABq, C

₇-H), 6.20 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.48 (1H, d, 비닐-H), 6.69 (1H, d, 비닐-H), 6.85 (1H, s, 티아졸-H), 6.90 (1H, brs, -CH(CH

₃)), 7.56 (1H, d, -NH-), 8.21 (1H, s, 이소옥사졸-H).

(5) 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7 - [(Z) - 2 - (2-아미노티아졸 - 4 - 일) - 2 - 메톡시이미노아세트아미도] - 3 - [(3 - 브로모이소옥사졸 - 5 - 일)비닐] - 3 - 세펜-4-카르복실레이트 65mg (0.11mmole)과 1-브로모에틸 아세테이트 38mg (0.23mmol)을 상기 실시예 1과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 45mg (62%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.44 ~ 1.54 (3H, m, -CH(CH

₃)), 2.17 (3H, d, -OCOCH

₃), 3.49 (2H, ABq, C

₂-H), 4.06 (3H, s, -OCH

₃), 5.23 (1H, d, C

₆-H), 5.32 ~ 5.43 (2H, brs, -NH

₂), 6.03 (1H, ABq, C

₇-H), 6.23 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.47 (1H, d, 비닐-H), 6.68 (1H, d, 비닐-H), 6.87 (1H, s, 티아졸-H), 6.92

(1H, brs, -CH(CH

3)), 7.56 (1H, d, -NH-).

(6) 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 100mg (0.19mmole)와 1-브로모에틸 아세테이트 63mg (0.38mmol)을 상기 실시예 1과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 82mg (73%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45 ~ 1.56 (3H, m, -CH(CH

3)), 2.16 (3H, d, -OCOCH

3), 3.51 (2H, ABq, C

2-H), 4.08 (3H, s, -OCH

3), 5.22 (1H, d, C

6-H), 5.33 ~ 5.42 (2H, brs, -NH

2), 6.08 (1H, ABq, C

7-H), 6.25 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.49 (1H, d, 비닐-H), 6.66 (1H, d, 비닐-H), 6.87 (1H, s, 티아졸-H), 6.93 (1H, brs, -CH(CH

3)), 7.58 (1H, d, -NH-).

(7) 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트-아미도]-3-(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 78mg (0.15mmole)과 1-브로모에틸 아세테이트 49mg (0.30mmol)을 상기 실시예 1과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간 등이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 60mg (69%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.44 ~ 1.55 (3H, m, -CH(CH

3)), 2.17 (3H, d, -OCOCH

3), 3.49 (2H, ABq, C

2-H), 3.99 (3H, s, -OCH

3), 4.07 (3H, s, -OCH

3), 5.23 (1H, d, C

6-H), 5.31 ~ 5.42 (2H, brs, -NH

2), 6.09 (1H, ABq, C

7-H), 6.22 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.49 (1H, d, 비닐-H), 6.67 (1H, d, 비닐-H), 6.87 (1H, s, 티아졸-H), 6.94 (1H, brs, -CH(CH

3)), 7.58 (1H, d, -NH-).

(8) 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-(이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-(이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트 67mg (0.13mmol)과 1-요오도메틸 이소프로필 카보네이트 69mg (0.27mmol)을 상기 실시예 1과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 59mg (72%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.25 (3H, d, -CH(CH

$_3$) $_2$), 1.27 (3H, d, -CH(CH

$_3$) $_2$), 1.54 (3H, d, -CH(CH

$_3$)), 3.51 (2H, ABq, C

$_2$ -H), 4.15 (3H, s, -OCH

$_3$), 4.89 (1H, m, -CH(CH

$_3$) $_2$), 5.20 (1H, d, C

$_6$ -H), 5.42 ~ 5.60 (2H, brs, -NH

$_2$), 6.01 (1H, ABq, C

$_7$ -H), 6.21 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.46 (1H, d, 비닐-H), 6.72 (1H, d, 비닐-H), 6.90 (1H, brs, -CH(CH

$_3$)), 7.10 (1H, s, 티아졸-H), 7.56 (1H, d, -NH-), 8.20 (1H, s, 이소옥사졸-H).

(9) 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시-이미노아세트아미도]-3-(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 77mg (0.13mmol)과 1-요오도메틸 이소프로필 카보네이트 69mg (0.27mmol)을 상기 실시예 1과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 68mg (74%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.25 (3H, d, -CH(CH

$_3$) $_2$), 1.27 (3H, d, -CH(CH

$_3$) $_2$), 1.54 (3H, d, -CH(CH

$_3$)), 3.51 (2H, ABq, C

$_2$ -H), 4.09 (3H, s, -OCH

$_3$), 4.89 (1H, m, -CH(CH

$_3$) $_2$), 5.21 (1H, d, C

$_6$ -H), 5.40 ~ 5.58 (2H, brs, -NH

$_2$), 6.02 (1H, ABq, C

$_7$ -H), 6.24 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.47 (1H, d, 비닐-H), 6.73 (1H, d, 비닐-H), 6.89 (1H, brs, -CH(CH

$_3$)), 6.96 (1H, s, 티아졸-H), 7.45 (1H, d, -NH).

(10) 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시-이미노아세트아미도]-3-(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐-3-세뎀-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7 - [(Z) - 2 - (2-아미노티아졸 - 4 - 일) - 2 - 메톡시이미노-아세트아미도] - 3 - [(3-클로로이소옥사졸-5-일) 비닐] - 3 - 세뎀 - 4 - 카르복실레이트 100mg (0.19mmole)과 1-요오도메틸 이소프로필 카보네이트 97mg (0.38mmol)을 상기 실시예 1과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 85mg (71%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.26 (3H, d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (3H, d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.57 (3H, d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.50 (2H, ABq, C₂-H), 4.13 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.88 (1H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.19 (1H, d, C₆-H), 5.38 ~ 5.52 (2H, brs, $-\text{NH}_2$), 5.99 (1H, ABq, C₇-H), 6.22 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.48 (1H, d, 비닐-H), 6.74 (1H, d, 비닐-H), 6.87 (1H, brs, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.99 (1H, s, 티아졸-H), 7.45 (1H, d, $-\text{NH}-$).

(11) 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐-3-세뎀-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7 - [(Z) - 2 - (2-아미노티아졸 - 4 - 일) - 2 - 메톡시이미노-아세트아미도] - 3 - [(3-메톡시이소옥사졸-5-일) 비닐] - 3 - 세뎀 - 4 - 카르복실레이트 71mg (0.13mmole)과 1-요오도메틸 이소프로필 카보네이트 67mg (0.26mmol)을 상기 실시예 1과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 63mg (74%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.27 (3H, d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (3H, d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.56 (3H, d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.50 (2H, ABq, C₂-H), 3.98 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.10 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.86 (1H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.24 (1H, d, C₆-H), 5.34 ~ 5.49 (2H, brs, $-\text{NH}_2$), 6.00 (1H, ABq, C₇-H), 6.23 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.48 (1H, d, 비닐-H), 6.74 (1H, d, 비닐-H), 6.87 (1H, brs, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

3)), 6.94 (1H, s, 티아졸-H), 7.65 (1H, d, -NH-).

실시에 31-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카복실레이트의 제조나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카복실레이트 100mg (0.19mmol)을 1mL의 N,N-디메틸아세트아미드 용액에 녹이고 0(C로 생각한다. 이 용액에 64mg (0.39mmol)의 1-브로모에틸 아세테이트를 0.5mL의 N,N-디메틸아세트아미드 용액에 섞어 천천히 첨가한다. 동 온도에서 20분간 교반한 후 10mL의 에틸 아세테이트 용액에 가하고 이 용액을 물, 포화 소금물로 씻어준다. 이 용액을 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 여과 감압 증류하여 이소프로필 에테르로 고체화하여 목적 화합물 76mg (68%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 ~ 1.57 (3H, m, -CH(CH

3)), 2.15 (3H, d, COCH

3), 3.50 (2H, ABq, C

2-H), 5.23 (1H, d, C

6-H), 5.39 ~ 5.48 (2H, brs, -NH

2), 6.05 (1H, ABq, C

7-H), 6.26 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.46 (1H, d, 비닐-H), 6.67 (1H, d, 비닐-H), 6.89 (1H, s, 티아졸-H), 6.93 (1H, brs, -CH(CH

3)), 7.58 (1H, d, -NH-).

실시에 4실시 예 3과 동일한 반응조건(용매, 반응온도)에서 해당하는 세펜 화합물의 타트름 염과 요오도메틸 피발레이트, 1-브로모에틸 아세테이트 및 1-요오도메틸 이소프로필 카르보네이트 각각을 동일한 시간동안 반응시켜 다음과 같은 화합물을 제조하였다(1) 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-(이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-(이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카복실레이트 83mg (0.17mmole)과 요오도메틸 피발레이트 82mg (0.34mmole)을 상기 실시에 3과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 60mg (61%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.20 (9H, s, t-부틸), 3.51 (2H, ABq, C

2-H), 5.23 (1H, d, C

6-H), 5.32-5.43 (2H, brs, -NH

2), 5.88 (2H, q, -OCH

2), 6.04 (1H, ABq, C

7-H), 6.25 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.53 (1H, d, 비닐-H), 6.75 (1H, d, 비닐-H), 6.92 (1H, s, 티아졸-H), 7.65 (1H, d, -NH-), 8.21 (1H, s, 이소옥사졸-H).

(2) 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카복실레이트 76mg (0.13mmole)과 요오도메틸 피발레이트 63mg (0.26mmol)을 상기 실시에 3과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 57mg (65%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.15 (9H, s, t-부틸), 3.35 (2H, ABq, C

$_2$ -H), 5.15 (1H, d, C

$_6$ -H), 5.35 ~ 5.45 (2H, brs, -NH

$_2$), 5.78 ~ 6.10 (3H, m, -OCH

$_2$, C_7 -H), 6.21 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.49 (1H, d, 비닐-H), 6.70 (1H, d, 비닐-H), 7.01 (1H, s, 티아졸-H), 7.51 (1H, d, -NH-).

(3) 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7 - [(Z) - 2 - (2 - 아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노-아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 63mg (0.12mmole)과 요오도메틸 피발레이트 58mg (0.24mmol)을 상기 실시예 3과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 47mg (63%)을 제조하였다.

1 H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.21 (9H, s, t-부틸), 3.55 (2H, ABq, C

$_2$ -H), 5.20 (1H, d, C

$_6$ -H), 5.35 ~ 5.45 (2H, brs, -NH

$_2$), 5.78 ~ 6.10 (3H, m, -OCH

$_2$, C_7 -H), 6.21 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.49 (1H, d, 비닐-H), 6.70 (1H, d, 비닐-H), 7.01 (1H, s, 티아졸-H), 7.42 (1H, d, -NH-).

(4) 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노-아세트아미도]-3-(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7 - [(Z) - 2 - (2 - 아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노-아세트아미도]-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 100mg (0.19mmole)과 요오도메틸 피발레이트 94mg (0.39mmol)을 상기 실시예 3과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 79mg (67%)을 제조하였다.

1 H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.15 (9H, s, t-부틸), 3.58 (2H, ABq, C

$_2$ -H), 3.92 (3H, s, -OCH

$_3$), 5.20 (1H, d, C

$_6$ -H), 5.31 ~ 5.40 (2H, brs, -NH

$_2$), 5.80 ~ 6.01 (3H, m, -OCH

$_2$, C_7 -H), 6.25 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.38 (1H, d, 비닐-H), 6.68 (1H, d, 비닐-H), 7.05 (1H, s, 티아졸-H), 7.46 (1H, d, -NH-).

(5) 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트-아미도]-3-(이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7 - [(Z) - 2 - (2 - 아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-(이소옥사졸-5-일)비닐 - 3 - 세펜-4-카르복실레이트 91mg (0.19mmole)과 1-브로모에틸 아세테이트 69mg (0.41mmol)을 상기 실시예 3과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 71mg (69%)을 제조하였다.

1 H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.46 ~ 1.56 (3H, m, -CH(CH

$_3$)), 2.10 (3H, d, COCH

3), 3.51 (2H, ABq, C

2-H), 5.22 (1H, d, C

6-H), 5.38-5.46 (2H, brs, -NH

2), 6.06 (1H, ABq, C

7-H), 6.23 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.46 (1H, d, 비닐-H), 6.67 (1H, d, 비닐-H), 6.89 (1H, s, 티아졸-H), 6.92 (1H, brs, -CH(CH

3)), 7.56 (1H, d, -NH-), 8.20 (1H, s, 이소옥사졸-H).

(6) 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트-아미도]-3-(3-브로모 이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7 - [(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일) - 2 - 히드록시이미노-아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥 사졸 - 5 - 일) 비닐] - 3 - 세펜 - 4 - 카르복실레이트 64mg (0.11mmole)와 1-브로모에틸 아세테이트 37mg (0.22mmol)을 상기 실시예 3과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 50mg (70%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47 ~ 1.53 (3H, m, -CH(CH

3)), 2.04 (3H, d, COCH

3), 3.49 (2H, ABq, C

2-H), 5.23 (1H, d, C

6-H), 5.40 ~ 5.48 (2H, brs, -NH

2), 6.08 (1H, ABq, C

7-H), 6.23 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.47 (1H, d, 비닐-H), 6.69 (1H, d, 비닐-H), 6.88 (1H, s, 티아졸-H), 6.89 (1H, brs, -CH(CH

3)), 7.55 (1H, d, -NH-). (7) 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세 트-아미도]-3-(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7 - [(Z)-2-(2-아미노티아졸 - 4 - 일) - 2 - 히드록시이미노-아세트아미도]-3-[(3-메톡시이 소옥사졸-5-일)비닐] - 3 - 세펜 - 4 - 카르복실레이트 81mg (0.16mmole)와 1-브로모에틸 아세테이트 53mg (0.32mmol)을 상기 실시예 3과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 60mg (66%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47 ~ 1.53 (3H, m, -CH(CH

3)), 2.04 (3H, d, COCH

3), 3.48 (2H, ABq, C

2-H), 3.96 (3H, s, -OCH

3), 5.24 (1H, d, C

6-H), 5.38 ~ 5.46 (2H, brs, -NH

2), 6.02 (1H, ABq, C

7-H), 6.28 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.48 (1H, d, 비닐-H), 6.67 (1H, d, 비닐-H), 6.86 (1H, s, 티아졸-H), 6.88

(1H, brs, -CH(CH

3)), 7.60 (1H, d, -NH-).

(8) 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-(이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일) - 2 - 히드록시이미노아세트아미도] - 3 - (이소옥사졸-5-일) 비닐-3-세펜-4-카르복실레이트 79mg (0.16mmole)과 1-요오도메틸 이소프로필 카보네이트 83mg (0.32mmol)을 상기 실시예 3과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 66mg (68%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.23 (3H, d, -CH(CH

3)₂), 1.28 (3H, d, -CH(CH

3)₂), 1.53 (3H, d, -CH(CH

3)), 3.53 (2H, ABq, C

2-H), 4.85 (1H, m, -CH(CH

3)₂), 5.22 (1H, d, C

6-H), 5.43 ~ 5.49 (2H, brs, -NH

2), 5.98 (1H, ABq, C

7-H), 6.25 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.48 (1H, d, 비닐-H), 6.75 (1H, d, 비닐-H), 6.94 (1H, brs, -CH(CH

3)), 7.09 (1H, s, 티아졸-H), 7.58 (1H, d, -NH-), 8.21 (1H, s, 이소옥사졸-H).

(9) 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7 - [(Z)-2-(2-아미노티아졸 - 4 - 일) - 2 - 히드록시이미노-아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 67mg (0.12mmole)과 1-요오도메틸 이소프로필 카보네이트 62mg (0.24mmol)을 상기 실시예 3과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 53mg (66%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.21 ~ 1.37 (6H, m, -CH(CH

3)₂), 1.56 (3H, d, -CH(CH

3)), 3.52 (2H, ABq, C

2-H), 4.84 (1H, m, -CH(CH

3)₂), 5.22 (1H, d, C

6-H), 5.38 ~ 5.43 (2H, brs, -NH

2), 6.04 (1H, m, C

7-H), 6.23 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.46 (1H, d, 비닐-H), 6.80 ~ 7.00 (2H, m, 비닐-H, -CH(CH

3)), 7.07 (1H, s, 티아졸-H), 7.59 (1H, d, -NH-).

(10) 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7 - [(Z) - 2 - (2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노-아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 94mg (0.18mmole)과 1-요오도메틸 이소프로필 카보네이트 92mg (0.36mmol)을 상기 실시예 3과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 74mg (65%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.20 ~ 1.35 (6H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.54 (3H, d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.51 (2H, ABq, C₂-H), 4.88 (1H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.20 (1H, d, C₃-H), 5.36 ~ 5.41 (2H, brs, $-\text{NH}_2$), 6.01 (1H, m, C₇-H), 6.25 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.45 (1H, d, 비닐-H), 6.81-6.99 (2H, m, 비닐-H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.05 (1H, s, 티아졸-H), 7.57 (1H, d, $-\text{NH}-$).

(11) 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7 - [(Z) - 2 - (2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노-아세트아미도]-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 83mg (0.16mmole)과 1-요오도메틸 이소프로필 카보네이트 101mg (0.39mmol)을 상기 실시예 3과 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 64mg (64%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.25 ~ 1.40 (6H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.51 (3H, d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.51 (2H, ABq, C₂-H), 3.98 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.90 (1H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.19 (1H, d, C₃-H), 5.45-5.55 (2H, brs, $-\text{NH}_2$), 5.84 (1H, s, 이소옥사졸-H), 5.98 (1H, m, C₇-H), 6.35 (1H, d, 비닐-H), 6.72 (1H, d, 비닐-H), 6.89 (1H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.04 (1H, s, 티아졸-H), 7.56 (1H, d, $-\text{NH}-$).

실시예 5 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트의 제조나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 100 mg (0.17 mmol)을 1 mL의 N,N-디메틸아세트아미드 용액에 녹이고 0 °C로 냉각한다. 이 용액에 88 mg (0.34 mmol)의 1-요오도메틸 이소프로필 카르보네이트와 0.5 mL의 N,N-디메틸아세트아미드 용액에 용해된 천천히 첨가한다. 동 온도에서 20분간 교반한 후 10 mL의 에틸 아세테이트 용액에 가하고 이 용액을 물, 포화 소금물로 씻어준다. 이 용액을 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 여과 감압 증류하여 이소프로필 에테르로 고체화하여 목적 화합물 78 mg (68 %)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.20 ~ 1.35 (6H, m, -CH(CH₃)₂), 1.48 ~ 2.06 (11H, m, 시클로펜틸-H, -CH(CH₃)₂), 3.51 (2H, ABq, C₂-H), 4.80 (3H, m, -CH(CH₃)₂), 4.85 (1H, m, 시클로펜틸-H), 5.15 (1H, d, C₆-H), 5.99 (1H, m, C₂-H), 6.20 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.41 (1H, d, 비닐-H), 6.75 (1H, d, 비닐-H), 6.87 (1H, m, -CH(CH₃)₂), 7.09 (1H, s, 티아졸-H), 7.45 (1H, d, -NH-).

실시에 6실시 예 5와 동일한 반응조건(용매, 반응온도 및 반응시간)에서 해당하는 세펜 화합물의 타트름 염과 요오도 메틸 피발레이트, 1-브로모메틸 아세테이트 및 1-요오도메틸 이소프로필 카르보네이트 각각을 동일한 시간동안 반응시켜 다음과 같은 화합물을 제조하였다(1) 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-(이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-(이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트 77mg (0.14mmole)과 요오도메틸 피발레이트 68mg (0.28mmol)을 상기 실시예 5와 같은 반응조건에서 반응시켜 목적 화합물 65mg (72%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.17 (9H, s, t-부틸), 1.49 ~ 2.05 (8H, m, 시클로펜틸-H), 3.52 (2H, ABq, C₂-H), 4.85 (1H, m, 시클로펜틸-H), 5.20 (1H, d, C₆-H), 5.78 (2H, q, -OCH₂-), 5.99 (1H, Abq, C₂-H), 6.19 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.46 (1H, d, 비닐-H), 6.75 (1H, d, 비닐-H), 7.03 (1H, s, 티아졸-H), 7.42 (1H, d, -NH-), 8.19 (1H, s, 이소옥사졸-H).

(2) 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 100mg (0.16mmole)과 요오도메틸 피발레이트 77mg (0.32mmol)을 상기 실시예 5와 같은 반응조건(용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 86mg (75%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.17 (9H, s, t-부틸), 1.45 ~ 2.04 (8H, m, 시클로펜틸-H), 3.51 (2H, ABq, C₂-H), 4.87 (1H, m, 시클로펜틸-H), 5.18 (1H, d, C₆-H), 5.78 (2H, q, -OCH₂-), 5.99 (1H, Abq, C₂-H), 6.22 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.49 (1H, d, 비닐-H), 6.68 (1H, d, 비닐-H), 6.99 (1H, s, 티아졸-H), 7.44 (1H, d, -NH-).

(3) 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트의 제조.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이

소옥사졸-5-일)비닐] - 3 - 세펜 - 4 - 카르복실레이트 78mg (0.15mmol)과 요오도메틸 피발레이트 73mg (0.30mmol)을 상기 실시예 5와 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 72mg (71%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.15 (9H, s, t-부틸), 1.48 ~ 2.04 (8H, m, 시클로펜틸-H), 3.49 (2H, ABq, C₂-H), 4.83 (1H, m, 시클로펜틸-H), 5.17 (1H, d, C₆-H), 5.78 (2H, q, -OCH₂), 5.99 (1H, Abq, C₂-H), 6.22 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.49 (1H, d, 비닐-H), 6.72 (1H, d, 비닐-H), 7.01 (1H, s, 티아졸-H), 7.43 (1H, d, -NH-).

(4) 피발로일옥시메틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트의 제조.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 74mg (0.13mmol)과 요오도메틸 피발레이트 63mg (0.26mmol)을 상기 실시예 5와 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 65mg (76%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.16 (9H, s, t-부틸), 1.45 ~ 2.02 (8H, m, 시클로펜틸-H), 3.50 (2H, ABq, C₂-H), 3.92 (3H, s, -OCH₃), 4.83 (1H, m, 시클로펜틸-H), 5.18 (1H, d, C₆-H), 5.78 (2H, q, -OCH₂), 6.01 (1H, Abq, C₂-H), 6.24 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.46 (1H, d, 비닐-H), 6.68 (1H, d, 비닐-H), 7.01 (1H, s, 티아졸-H), 7.44 (1H, d, -NH-).

(5) 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-(이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-(이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트 82mg (0.15mmol)과 1-브로모에틸 아세테이트 50mg (0.30mmol)을 상기 실시예 5와 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 61mg (67%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.45 ~ 2.08 [14H, m, -CH(CH₃), 시클로펜틸-H, -OCOCH₃], 3.51 (2H, ABq, C₂-H), 4.86 (1H, m, 시클로펜틸-H), 5.22 (1H, d, C₆-H), 5.55 ~ 5.70 (2H, brs, -NH₂), 6.02 (1H, ABq, C₂-H), 6.21 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.49 (1H, d, 비닐-H), 6.66 (1H, d, 비닐-H), 6.86 (1H, brs, -CH(CH₃)), 6.95 (1H, s, 티아졸-H), 7.71 (1H, d, -NH-), 8.18 (1H, s, 이소옥사졸-H).

(6) 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트-아미도]-3-(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 61mg (0.10mmole)과 1-브로모에틸 아세테이트 33mg (0.20mmol)을 상기 실시예 5와 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 52mg (77%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.47 ~ 2.08 [14H, m, -CH(CH

$_3$), 시클로펜틸-H, -OCOCH $_3$], 3.50 (2H, ABq, C

$_2$ -H), 4.85 (1H, m, 시클로펜틸-H), 5.22 (1H, d, C

$_6$ -H), 5.50 - 5.65 (2H, brs, -NH

$_2$), 6.02 (1H, ABq, C

$_7$ -H), 6.23 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.46 (1H, d, 비닐-H), 6.70 (1H, d, 비닐-H), 6.86 (1H, brs, -CH(CH

$_3$)), 6.99 (1H, s, 티아졸-H), 7.67 (1H, d, -NH-).

(7) 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 59mg (0.10mmole)과 1-브로모에틸 아세테이트 33mg (0.20mmol)을 상기 실시예 5와 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 46mg (71%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.45 ~ 2.07 [14H, m, -CH(CH

$_3$), 시클로펜틸-H, -OCOCH $_3$], 3.51 (2H, ABq, C

$_2$ -H), 4.86 (1H, m, 시클로펜틸-H), 5.21 (1H, d, C

$_6$ -H), 5.56 - 5.67 (2H, brs, -NH

$_2$), 6.04 (1H, ABq, C

$_7$ -H), 6.22 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.49 (1H, d, 비닐-H), 6.69 (1H, d, 비닐-H), 6.86 (1H, brs, -CH(CH

$_3$)), 6.98 (1H, s, 티아졸-H), 7.64 (1H, d, -NH-).

(8) 1-아세톡시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 83mg (0.14mmole)과 1-브로모에틸 아세테이트 57mg (0.34mmol)을 상기 실시예 5와 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 63mg (68%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.44 ~ 2.07 [14H, m, -CH(CH

$_3$), 시클로펜틸-H, -OCOCH $_3$], 3.50 (2H, ABq, C

$_2$ -H), 3.99 (3H, s, -OCH

$_3$), 4.87 (1H, m, 시클로펜틸-H), 5.24 (1H, d, C

$_6$ -H), 5.46-5.58 (2H, brs, -NH

$_2$), 6.02 (1H, ABq, C

7-H), 6.23 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.50 (1H, d, 비닐-H), 6.72 (1H, d, 비닐-H), 6.86 (1H, brs, -CH(CH₃)), 6.98 (1H, s, 티아졸-H), 7.60 (1H, d, -NH-).

(9) 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-(이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-(이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트 68mg (0.12mmole)과 1-요오도메틸 이소프로필 카보네이트 62mg (0.24mmol)을 상기 실시예 5와 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 50mg (61%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.22 ~ 1.36 (6H, m, -CH(CH₃)₂), 1.48 ~ 2.06 [11H, m, 시클로펜틸-H, -CH(CH₃)₂], 3.52 (2H, ABq, C

2-H), 4.82 (1H, m, -CH(CH₃)₂), 4.86 (1H, m, 시클로펜틸-H), 5.17 (1H, d, C

6-H), 5.45 ~ 5.65 (2H, brs, -NH

2), 5.98 (1H, m, C

7-H), 6.13 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.34 (1H, d, 비닐-H), 6.69 (1H, d, 비닐-H), 6.87 (1H, m, -CH(CH₃)₂), 7.02 (1H, s, 티아졸-H), 7.60 (1H, d, -NH-).

(10) 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트 52mg (0.08mmole)과 1-요오도메틸 이소프로필 카보네이트 83mg (0.32mmol)을 상기 실시예 5와 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 35mg (58%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.20 ~ 1.35 (6H, m, -CH(CH₃)₂), 1.45 ~ 2.04 [11H, m, 시클로펜틸-H, -CH(CH₃)₂], 3.50 (2H, ABq, C

2-H), 4.80 (1H, m, -CH(CH₃)₂), 4.85 (1H, m, 시클로펜틸-H), 5.17 (1H, d, C

6-H), 5.50 ~ 5.64 (2H, brs, -NH

2), 5.99 (1H, m, C

7-H), 6.15 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.34 (1H, d, 비닐-H), 6.68 (1H, d, 비닐-H), 6.87 (1H, m, -CH(CH₃)₂), 7.05 (1H, s, 티아졸-H), 7.60 (1H, d, -NH-).

(11) 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트 52mg (0.08mmole)과 1-요오도메틸 이소프로필 카보네이트 83mg (0.32mmol)을 상기 실시예 5와 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 35mg (58%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.20 ~ 1.35 (6H, m, -CH(CH₃)₂), 1.45 ~ 2.04 [11H, m, 시클로펜틸-H, -CH(CH₃)₂], 3.50 (2H, ABq, C

2-H), 4.80 (1H, m, -CH(CH₃)₂), 4.85 (1H, m, 시클로펜틸-H), 5.17 (1H, d, C

6-H), 5.50 ~ 5.64 (2H, brs, -NH

2), 5.99 (1H, m, C

7-H), 6.15 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.34 (1H, d, 비닐-H), 6.68 (1H, d, 비닐-H), 6.87 (1H, m, -CH(CH₃)₂), 7.05 (1H, s, 티아졸-H), 7.60 (1H, d, -NH-).

(12) 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐-3-세펜-4-카르복실레이트 52mg (0.08mmole)과 1-요오도메틸 이소프로필 카보네이트 83mg (0.32mmol)을 상기 실시예 5와 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 35mg (58%)을 제조하였다.

나트륨 (6R, 7R) 7-[(Z) - 2 - (2 - 아미노티아졸 - 4 - 일) - 2 - 시클로펜틸옥시이미노아세트아미도] - 3 - [(3 - 메톡시이소옥사졸 - 5 - 일) 비닐] - 3 - 세펴 - 4-카복실레이트 87mg (0.15mmole)과 1-브로모에틸 아세테이트 77mg (0.30mmol)을 상기 실시예 5와 같은 반응조건 (용매, 반응온도, 반응시간이 동일)에서 반응시켜 목적 화합물 70mg (68%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.21 ~ 1.38 (6H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.46 ~ 2.07 [11H, m, 시클로펜틸-H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.51 (2H, ABq, C₂-H), 3.95 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.84 (1H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.86 (1H, m, 시클로펜틸-H), 5.18 (1H, d, C₆-H), 5.49 ~ 5.63 (2H, brs, $-\text{NH}$), 5.95 (1H, m, C₇-H), 6.21 (1H, s, 이소옥사졸-H), 6.30 (1H, d, 비닐-H), 6.69 (1H, d, 비닐-H), 6.87 (1H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.06 (1H, s, 티아졸-H), 7.59 (1H, d, $-\text{NH}$).

약품의 동력학적 시험본 발명에서 제조된 대표적인 화합물들의 약품 동력학적 시험은 microorganism으로 Staphylococcus pyogenes 77A를 사용하였고 용매로는 주사제의 경우 물, 경구용의 경우 디메틸 술폰시드를 각각 사용하였으며 20 ~ 24g의 쥐를 사용하여 측정하였다. 대표적인 세팔로스린 화합물과 각각의 모체 화합물의 시험결과를 표 1에 정리하였다.

[표1]

대표적 세팔로스포린 화합물들의 약품 동력학적 인자

화합물	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	t1/2 (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
화합물 7Parent 화합물	27.48154.79	2.332.03	88.39363.54
화합물 8Parent 화합물	27.2490.76	1.951.37	64.30124.02
화합물 31Parent 화합물	27.68117.67	2.381.69	62.34240.50
화합물 32Parent 화합물	16.8890.76	2.381.37	46.99124.02

발명의 효과

본 발명에 의해 경구용 세펴 에스테르 화합물을 제조함으로써 그램 양성균 뿐만 아니라 그램 음성균, 특히 MRSA를 포함한 여러 내성균에도 강한 항균력을 나타내는 약제학적으로 우수한 항균력을 나타내는 세팔로스포린 화합물을 제조할 수 있다.

(57)청구의 범위

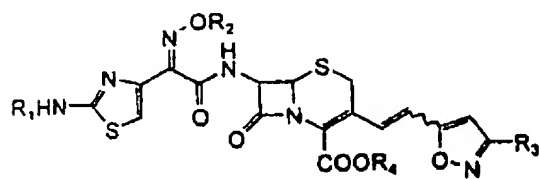
청구항1

일반식 (I)로 표시되는 세펴 에스테르 화합물.

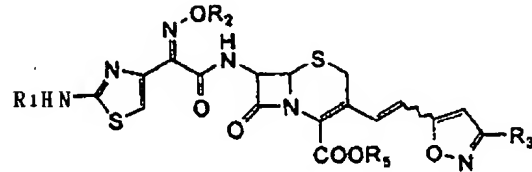
1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트, 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트, 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-클로로이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 또는 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸 (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-시클로펜틸옥시이미노아세트아미도]-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트인 것이 특징인 일반식 (I)로 표시되는 세펜 에스테르 화합물.

청구항3

일반식 (II)의 세팔로스포린 화합물을 용매 존재하에 에스테르화 시키는 것이 특징인 일반식 (I)로 표시되는 세펜 에스테르 화합물의 제조방법.



(I)



(II)

상기 식들에 있어서, R₁은 수소를 표시하며, R₂는 수소, 메틸기 또는 시클로펜틸기를 표시하고, R₃는 수소, 클로로, 브로모 또는 메톡시기를 표시하며, R₄는 아세톡시에틸, 피발로일옥시메틸 또는 이소프로폭시카르보닐옥시에틸기를 표시하고, R₅는 나트륨 원자를 표시한다.

청구항4

제 3 항에 있어서, 용매가 아세톤, 아세토니트릴, 디옥산, N,N-디메틸 아세트아미드, N,N-디메틸 포름아미드와 디메틸 술폰시드 중에서 하나 또는 두가지 이상의 혼합용매를 선택하는 것이 특징인 일반식 (I)로 표시되는 세펜 에스테르 화합물의 제조방법.

청구항5

제 3 항에 있어서, 반응온도가 -10℃ ~ 25℃에서 수행하는 것이 특징인 일반식 (I)로 표시되는 세펜 에스테르 화합물의 제조방법.

청구항6

제 3 항에 있어서, 반응시간이 10분 ~ 12시간에서 수행하는 것이 특징인 일반식 (I)로 표시되는 세펜 에스테르 화합물의 제조방법.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.